

**PCT** WELTORGANISATION I  
Internati  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFF  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT A



WO 9602277A1

(51) Internationale Patentklassifikation 6: <b>A61K 47/48, 31/565</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/02277</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)

<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/02656</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>10. Juli 1995 (10.07.95)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 26 709.6      20. Juli 1994 (20.07.94)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Stephanstrasse 4, D-10559 Berlin (DE). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-13595 Berlin (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
--	--

(54) Title: **SOLID DRUG FORMS CONTAINING CLATHRATES OF STEROID SEX HORMONES**

(54) Bezeichnung: **FESTE ARZNEIFORMEN, ENTHALTEND CLATHRATE VON STEROIDALEN SEXUALHORMONEN**

(57) Abstract

The invention concerns solid drug forms which contain steroid sex hormones and are characterized in that they contain powdered cyclodextrin clathrates of these active substances.

(57) Zusammenfassung

Es werden steroidale Sexualsteroiden enthaltende feste Arzneiformen beschrieben, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate dieser Wirkstoffe enthalten.

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Feste Arzneiformen, enthaltend Clathrate von steroidalen Sexualhormonen

Die Erfindung betrifft steroidale Sexualhormone enthaltende feste Arzneiformen.

Bekanntlich sind natürliche und insbesondere auch synthetisch abgeleitete Sexualhormone in der Regel hochwirksame Arzneimittelwirkstoffe. Demzufolge enthalten feste Arzneiformen diese Wirkstoffe meist in sehr geringer Dosierung, dies sind üblicherweise 0,01µg bis 500µg und insbesondere 0,1µg bis 200µg pro einzeldosierte Arzneiform. Dies hat zur Folge, daß sowohl die Zubereitung als auch die Lagerung und die Anwendung dieser Arzneiformen oft problematisch ist.

Bei der Zubereitung derart gering dosierter Arzneiformen treten fast unvermeidlich starke Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen in den Dosiseinheiten auf (mangelnde content uniformity), die um so stärker in Erscheinung treten, je geringer der Wirkstoff dosiert ist.

Bei der Lagerung derartig gering dosierter Präparate beobachtet man zudem oft zusätzlich noch eine Abnahme der Wirkstoffkonzentration als Folge von meist oxidativen Abbaureaktionen des Wirkstoffs.

Hinzu kommt, daß die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes in derart geringer Dosierung einem ausgeprägten first pass Effekt unterliegt und große inter- und intraindividuelle Schwankungen aufweist.

Es wurde nun gefunden, daß man die Nachteile, welche man insbesondere bei der Zubereitung und Lagerung von Arzneiformen, die niedrig dosierte steroidale Sexualhormone enthalten, beobachtet, zumindest weitgehend vermeiden kann, wenn man Arzneiformen bereitstellt, die pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate dieser Wirkstoffe enthalten.

Steroidale Sexualhormone, die sich zur Herstellung von erfindungsgemäßen Arzneiformen eignen, sind estrogen, gestagen, androgen-anabol, antiestrogen, antigestagen und antiandrogen wirksame Verbindungen sowie Gemische dieser Substanzen.

Als geeignete Estrogene seien beispielsweise das Estron, das Estradiol, das Estriol, das 17α-Ethinylestradiol, das Mestranol, das 14α,17α-Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol (WO88/01275), das 14α,17α-Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α,17β-triol (WO

und deren Ester wie das Estradiol-dipropionat, das Estradiol-dihexanoat und das Estradiol-didecanoat (EP-A 163 596) beispielsweise genannt.

Geeignete Gestagene sind beispielsweise das Norethisteron, das Levonorgestrel, das Gestoden, das Desorgestrel und das 3-Ketodesorgestrel.

Geeignete androgen-anabol wirksame Verbindungen sind unter anderem das Testosteron, das Mesterolone, das Methenolon und Ester dieser Substanzen, wie das Testosteron-propionat, das Testosteron-enanthat, das Testosteron-nicotinat und das Testosteron-phenylacetat.

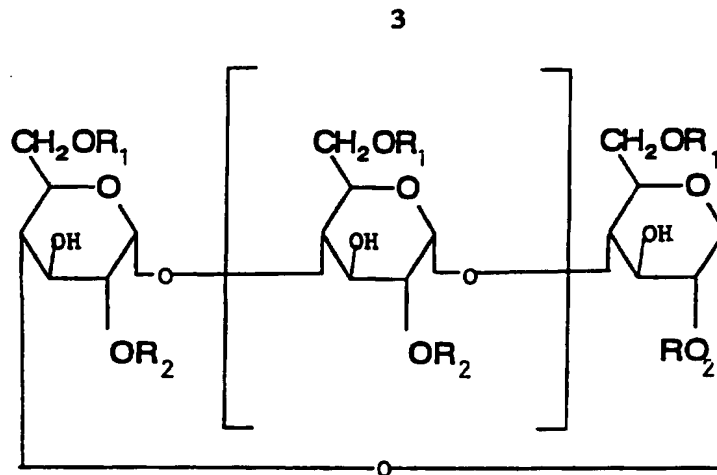
Geeignete Antiestrogene sind unter anderem das 1-Methyl-androsta-1,4-dien-3,17-dion (Atamestan) und das  $7\alpha$ -[9-[(4.4.5.5.5-Pentafluoropentyl)-sulfinyl]-nonyl]estra-1.3.5(10)-trien-3.17 $\beta$ -diol (ICI 182780).

Als geeignete Antigestagene seien das  $11\beta$ -[4-(Dimethylamino)-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3-hydroxypropyl)-13 $\alpha$ -estra-4,9-dien-3-on (Onapriston) und das  $11\beta$ -[4-Dimethylamid-phenyl]-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-estra-4,9-dien-3-on (Mifepriston) erwähnt.

Antiandrogen wirksame Verbindungen, die sich zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneiformen eignen, sind beispielsweise das  $17\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-pregna-4,6-dien-3,20-dion (Chlormadinonacetat), das  $17\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-1 $\beta$ 2 $\beta$ -dihydro-3H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3.20-dien (Cyproteronacetat) (Topterone) und das  $17\beta$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -methyl-17 $\alpha$ -propyl-androstan-3-on (Propylmesterolone).

Es wurde bereits erwähnt, daß die erfindungsgemäßen Arzneiformen pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate dieser Wirkstoffe enthalten.

Cyclodextrine, die sich zur Herstellung dieser Clathrate eignen sind beispielsweise solche der allgemeinen Formel



worin

- $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine 2-Hydroxyethylgruppe oder eine 2-Hydroxypropylgruppe  
 $R_2$  ein Wasserstoffatom oder, falls  $R_1$  eine Methylgruppe darstellt, auch eine Methylgruppe und  
 $n$  eine Ziffer von 4 bis 7 bedeutet.

Derartige Cyclodextrine sind vorzugsweise das  $\alpha$ -Cyclodextrin, das  $\gamma$ -Cyclodextrin, das Dimethyl- $\beta$ -cyclodextrin, das 2-Hydroxyethyl- $\beta$ -cyclodextrin, das 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin und insbesondere das  $\beta$ -Cyclodextrin (Drug Dev. and Ind. Pharm., 17, 1991, 1503-1549, J. Incl. Phenom., 1, 1983, 135-150 und die WO 93/13138). Zur Herstellung der Clathrate kann man die Steroidhormone mit dem Cyclodextrin gegebenenfalls unter Zusatz weiterer pharmazeutischer Hilfsstoffe innigst mischen (beispielsweise durch Rühren, Kneten) oder man kann aus einer Lösung der Komponenten in Wasser und/oder einem geeigneten Lösungsmittel (wie zum Beispiel einem C1-C4-Alkohol wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol oder einem C2-C4 Keton wie Aceton oder Methylethylketon) das Lösungsmittel beispielsweise durch Vakuumdestillation, Gefriertrocknung oder Sprühtrocknung entfernen. Andererseits ist es aber auch möglich, das in einem geeigneten Lösungsmittel (wie zum Beispiel einem der oben genannten Alkohole oder Keton) gelöste Steroidhormon in eine wässrige Cyclodextrin-Lösung einzutragen, das ausgefallene Clathrat abzufiltrieren und zu trocknen.

In gleicher Weise wie die Wirkstoffe selbst können dann auch die Clathrate gegebenenfalls nach Zugabe der üblichen Hilfsmittel wie zum Beispiel Lactose, Stärke,

Polyvinylpyrrolidon, Magnesiumstearat und Konservierungsmittel in die gewünschten Arzneiformen , wie Tabletten, Pulver, Granulate etc. verarbeitet werden.

Es ist für den Fachmann offenkundig, daß es einiger geläufiger Vorversuche bedarf, um zu ermitteln, welches Cyclodextrin optimalerweise zum Einschluß des gewünschten steroidalen Steroidhormons geeignet ist. Bei sehr kleinen Steroidmolekeln kann die Verwendung von  $\alpha$ -Cyclodextrin optimal sein, während es bei dem Einschluß recht großer Steroidmolekeln erforderlich sein kann,  $\gamma$ - oder gar  $\delta$ -Cyclodextrin als Wirtsmoleküle zu verwenden. Normalerweise wählt man das Verhältnis von Cyclodextrin zu Steroidhormon so, daß 1:1 mol:mol Komplexe gebildet werden, was aber nicht ausschließt, das es im Einzelfall günstiger ist, das molare Verhältnis so zu wählen, daß beispielsweise 2:1, 3:1, 3:2 oder 1:2 Komplexe gebildet werden.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

**Beispiel 1**

20,96 g 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol werden in 20 ml Ethanol gelöst. 28,38 g  $\beta$ -Cyclodextrin (berechnet auf wasserfreies  $\beta$ -Cyclodextrin) werden unter Rühren bei 45°C in 900 ml Wasser gelöst. Die ethanolische Ethinylestradiollösung wird innerhalb von 40 Minuten unter Rühren so zur wässrigen Cyclodextrinlösung zugetropft, daß eine leicht getrübe Lösung entsteht. Innerhalb von 2 Stunden wird die Lösung auf 25°C abgekühlt. Es wird weitere 20 Stunden bei 25°C gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Das Kristallisat wird zweimal mit je 40 ml Aceton aufgeschlämmt und abgesaugt. Anschließend wird mit 50 ml Wasser nachgewaschen. Das feuchte Kristallisat wird im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Der Gehalt an 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol in der Einschlußbindung wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie ermittelt und beträgt 10,2%.

**Beispiel 2**

2,37 g  $\beta$ -Cyclodextrin werden in 200 ml Wasser gelöst. Zu der wässrigen Cyclodextrinlösung werden 118,6 mg 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol eingewogen. Die Suspension wird für 48 Stunden gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen. Das Kristallisat wird zweimal mit je 20 ml Aceton aufgeschlämmt und abgesaugt. Anschließend wird mit 20 ml Wasser nachgewaschen. Das feuchte Kristallisat wird im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Der Gehalt an Ethinylestradiol in der Einschlußbindung wird mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie ermittelt und beträgt 10,4%.

**Beispiel 3**

Ein  $\beta$ -Cyclodextrineinschlußkomplex (hergestellt nach Beispiel 1) wird gemahlen und portionsweise mit Lactose gerieben. Es wird Maisstärke und modifizierte Stärke zugemischt. Mit einer wässrigen Polyvinylpyrrolidon 25000 Lösung wird das Pulver im Wirbelschichtgranulator zu einem Granulat verarbeitet. Nach dem Untermischen von Magnesiumstearat wird die erhaltene Preßmasse zu Tabletten mit einem Gewicht von 55 mg und einem Durchmesser von 5 mm verpreßt.

**Zusammensetzung einer Tablette:**

Ethinylestradiol/ $\beta$ -Cyclodextrin	0,098 mg
Einschlußverbindung $\cong$ 10 $\mu$ g 17 $\alpha$ -Ethinylestradiol	
Lactose	35,102 mg
Maisstärke	9,900 mg
Modifizierte Stärke	6,600 mg
Polyvinylpyrrolidon 25000	2,750 mg
Magnesiumstearat	<u>0,550 mg</u>
	55,000 mg

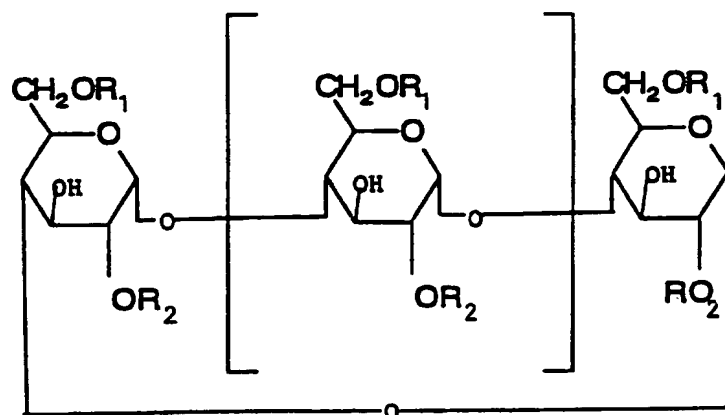
**Beispiel 4**

Ein  $\beta$ -Cyclodextrineinschlußkomplex (hergestellt nach Beispiel 2) wird gemahlen. 9.615 g des Komplexes (entsprechend 1 g Ethinylestradiol) werden in einer Pulvermischung aus 2360.385 g Lactose, 1300 g mikrokristalliner Cellulose und 310 mg Maisstärke homogen eingearbeitet. Nach Zugabe von 20 g Magnesiumstearat wird die erhaltene Pulverpressmasse mit einer Tablettenpresse zu Tabletten mit 6 mm Durchmesser und einem Tablettengewicht von 80 mg verpreßt. Sie verfügten über einen Wirkstoffgehalt von 20  $\mu$ g Ethinylestradiol pro Tablette.



**Patentansprüche**

1. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende feste Arzneiformen, dadurch gekennzeichnet, daß sie pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate dieser Wirkstoffe enthalten.
2. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende feste Arzneiformen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate von estrogen wirksamen Substanzen enthalten.
3. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende Arzneiformen gemäß Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie pulverförmige Cyclodextrin-Clathrate von estrogen wirksamen Substanzen enthalten.
4. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende Arzneiformen gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie Clathrate von Cyclodextrinen der allgemeinen Formel



worin

- $R_1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine 2-Hydroxyethylgruppe oder eine 2-Hydroxypropylgruppe
- $R_2$  ein Wasserstoffatom oder, falls  $R_1$  eine Methylgruppe darstellt, auch eine Methylgruppe und
- $n$  eine Ziffer von 4 bis 7 bedeutet.

5. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende feste Arzneiformen gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie  $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrate enthalten.
6. Steroidale Sexualsteroiden enthaltende Arzneiformen gemäß Anspruch 1 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1:1 mol:mol Steroid-Cyclodextrin-Clathrate enthalten.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/02656

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K47/48 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 877 774 (PITHA JOSEF ET AL) 31 October 1989 see abstract see figures 3,4 see column 4, line 65 - column 5, line 9 ---	1-6
X	US,A,4 596 795 (PITHA JOSEF) 24 June 1986 see figure 1 see column 3, line 39 - line 44 see column 5, line 38 - column 6, line 12 see table 1 see claims --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1995

Date of mailing of the international search report

17.11.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Dullaart, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No  
PCT/EP 95/02656

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8828 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 88-195856 &amp; JP,A,63 135 402 ( TOKUYAMA SODA KK) , 7 June 1988 see abstract &amp; CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 20, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 179512, see abstract &amp; PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12 no. 391 (C-537) ,18 October 1988 see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8232 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 82-66933E &amp; JP,A,57 106 698 ( KYOWA HAKKO KOGYO KK) , 2 July 1982 see abstract &amp; CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 2, 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8163, see abstract &amp; PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 6 no. 197 (C-128) ,6 October 1982 see abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>INT. J. PHARM., 1982, VOL. 10, NO. 1, PAGES 1-15, UEKAMA, K. ET AL 'Inclusion complexations of steroid hormones with cyclodextrins in water and in solid phase' see abstract see tables 1,6 see figures 1,6 see page 14</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-6
X	<p>PHARMAZIE, 1989, VOL. 44, NO. 9, PAGES 623-5, KRALOVA, K. ET AL 'Interactions of .beta.-cyclodextrin with steroid compounds in aqueous solutions' see abstract; figure 2; table 1</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: right;">-/--</p>	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No  
PCT/EP 95/02656

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 1987, VOL. 923, NO. 1, PAGES 83-7, KEMPFLER, M. A. ET AL 'The binding of fluorescent 4,6,8(14)-triene-3-one steroids to cyclodextrins as a model for steroid-protein interactions' see page 85 - page 87 ---	1-6
X	PHARM. WEEKBL. SCI. ED., 1992, VOL. 14, NO. 4 A, PAGE(S) 253-257, NETHERLANDS, HERMENS W.A.J.J. 'Delivery of hormones: Some new concepts' see page 255, left column - page 256; figures 3,4; table 1 ---	1-6
X	TOPICS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES, EDS. D.D. BREIMER AND P. SPEISER, 1987, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. (BIOMEDICAL DIVISION), PAGES 181-194, K. UEKAMA 'CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUNDS: EFFECTS ON STABILITY AND BIO-PHARMACEUTICAL PROPERTIES' see figure 2; table 1 -----	1-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/02656

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-6  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
Please see next sheet ./.
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/ 02656

Meaningful search not possible or incomplete search

## 2. Ambiguities, disconnectedness, etc.

Due to the large number of compounds theoretically covered by the general definition in the independent claim, the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the substances supported by pharmacological data and/or to the compounds specifically claimed, as well as to the basic concept underlying the present application (see Guidelines, Part B, Chapter III, Paragraph 3.6).

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No  
PCT/EP 95/02656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4877774	31-10-89	NONE	
US-A-4596795	24-06-86	US-A- 4727064	23-02-88



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02656

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K47/48 A61K31/565

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,4 877 774 (PITHA JOSEF ET AL) 31.Oktober 1989 siehe Zusammenfassung siehe Abbildungen 3,4 siehe Spalte 4, Zeile 65 - Spalte 5, Zeile 9 ---	1-6
X	US,A,4 596 795 (PITHA JOSEF) 24.Juni 1986 siehe Abbildung 1 siehe Spalte 3, Zeile 39 - Zeile 44 siehe Spalte 5, Zeile 38 - Spalte 6, Zeile 12 siehe Tabelle 1 siehe Ansprüche --- -/--	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"P" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnerischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabelegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31.Oktober 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

17.11.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Dullaart, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8828 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A11, AN 88-195856 &amp; JP,A,63 135 402 ( TOKUYAMA SODA KK) , 7.Juni 1988 siehe Zusammenfassung &amp; CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 20, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 179512, siehe Zusammenfassung &amp; PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12 no. 391 (C-537) ,18.Oktober 1988 siehe Zusammenfassung ---</p>	1-6
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8232 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 82-66933E &amp; JP,A,57 106 698 ( KYOWA HAKKO KOGYO KK) , 2.Juli 1982 siehe Zusammenfassung &amp; CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 2, 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 8163, siehe Zusammenfassung &amp; PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 6 no. 197 (C-128) ,6.Oktober 1982 siehe Zusammenfassung ---</p>	1-6
X	<p>INT. J. PHARM., 1982, VOL. 10, NO. 1, PAGES 1-15, UEKAMA, K. ET AL 'Inclusion complexations of steroid hormones with cyclodextrins in water and in solid phase' siehe Zusammenfassung siehe Tabellen 1,6 siehe Abbildungen 1,6 siehe Seite 14 ---</p>	1-6
X	<p>PHARMAZIE, 1989, VOL. 44, NO. 9, PAGES 623-5, KRALOVA, K. ET AL 'Interactions of.beta.-cyclodextrin with steroid compounds in aqueous solutions' siehe Zusammenfassung; Abbildung 2; Tabelle 1 ---</p>	1-6

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. 100015 Aktenzeichen  
PCT/EP 95/02656

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA, 1987, VOL. 923, NO. 1, PAGES 83-7, KEMPFLER, M. A. ET AL 'The binding of fluorescent 4,6,8(14)-triene-3-one steroids to cyclodextrins as a model for steroid-protein interactions' siehe Seite 85 - Seite 87 ----	1-6
X	PHARM. WEEKBL. SCI. ED., 1992, VOL. 14, NO. 4 A, PAGE(S) 253-257, NETHERLANDS, HERMENS W.A.J.J. 'Delivery of hormones: Some new concepts' siehe Seite 255, linke Spalte - Seite 256; Abbildungen 3,4; Tabelle 1 ----	1-6
X	TOPICS IN PHARMACEUTICAL SCIENCES, EDS. D.D. BREIMER AND P. SPEISER, 1987, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. (BIOMEDICAL DIVISION), PAGES 181-194, K. UEKAMA 'CYCLODEXTRIN INCLUSION COMPOUNDS: EFFECTS ON STABILITY AND BIO-PHARMACEUTICAL PROPERTIES' siehe Abbildung 2; Tabelle 1 -----	1-6

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.   
 weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-6   
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich   
 Bitte siehe Folgeblatt ./.
  
3. ☐ Ansprüche Nr.   
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Sinnvolle Ermittlung nicht moeglich oder unvollstaendige Recherche

2. Unklarheiten, Zusammenhanglosigkeit,...etc..

Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die allgemeine Definition in dem unabhaengigen Anspruch theoretisch definiert, musste die Recherche aus oekonomischen Gruenden eingeschraenkt werden. Die Recherche beschraenkte sich auf die durch pharmakologische Daten gestuetzte Substanzen und/oder auf die durch spezifisch beanspruchten Verbindungen, sowie auf den unterliegenden Gedanken der vorliegenden Anmeldung (Siehe Richtlinien, Teil B, Kapitel III, Paragraph 3.6).

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02656

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4877774	31-10-89	KEINE	
US-A-4596795	24-06-86	US-A- 4727064	23-02-88